

氏 名	濱 野 亮 輔
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3472 号
学位授与の日付	平成19年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	STIMULATION OF $\alpha 7$ NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR INHIBITS CD14 AND THE TOLL- LIKE RECEPTOR 4 EXPRESSION IN HUMAN MONOCYTES ($\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体刺激によるヒト単球上の CD14とTLR-4の発現抑制効果)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 竹居 孝二 准教授 近藤 英作

学位論文内容の要旨

LPS受容体複合体 CD14/ TLR-4は、敗血症の際、免疫反応において重要な働きをする。単球上のICAM-1、B7.1、CD40とT細胞上のそれらのリガンド間の結合による細胞間相互作用は、炎症反応において重要な働きをする。近年、ニコチンとニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブユニット ($\alpha 7$ -nAChR) 刺激による抗炎症効果は注目されているが、そのメカニズムについてはほとんど知られていない。今回の研究で、ニコチンがLPS刺激ヒト末梢血単核球における単球上のCD14、TLR-4、ICAM-1、B7.1、CD40の発現とTNF- α 産生を抑制することを見つけた。これらのニコチンの働きは非選択的又は選択的 $\alpha 7$ -nAChR拮抗薬によって阻害されるので、ニコチンの効果は $\alpha 7$ -nAChRを介するものと考えられる。ニコチンはLPS誘導性のNF κ Bとp38MAPKの活性化を抑制する。NF κ Bとp38MAPK阻害薬が、LPS誘導性のICAM-1、B7.1、CD40の発現とTNF- α 産生を抑制したため、ニコチンの効果にはNF κ Bとp38MAPKが関与していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ニコチンが $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介して、LPS 刺激ヒト末梢血単核球上の CD14、TLR-4、ICAM-1、B7.1 および CD40 の発現と TNF α 産生を抑制することを明らかにした。本知見は、生体におけるニコチンの新たな作用解明に重要であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。